

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

УРСОЛІВ
(URSOLIV)

Склад:

діюча речовина: кислота урсодезоксихолева;

1 капсула містить кислоти урсодезоксихолевої 250 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозорі довгасті білі або майже білі тверді желатинові капсули «0» розміру, що містять білий або майже білий гранульований порошок.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовують для лікування печінки та жовчних шляхів. Засоби, що застосовують у разі біліарної патології.

Код АТХ А05А А02.

Засоби, що застосовують у разі захворювань печінки, ліпотропні речовини.

Код АТХ А05В.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Незначну кількість урсодезоксихолевої кислоти знайдено у жовчі людини.

Після перорального застосування вона знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовчі. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворення рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів.

Згідно із сучасними знаннями вважають, що ефект урсодезоксихолевої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодезоксихолевою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами.

Фармакокінетика.

При пероральному застосуванні урсодезоксихолева кислота швидко абсорбується в порожній та верхній клубовій кишках шляхом пасивного транспорту, а в термінальній клубовій кишці – шляхом активного транспорту. Швидкість абсорбції зазвичай становить 60-80 %. Після всмоктування жовчна кислота підлягає у печінці майже повній кон'югації з амінокислотами гліцином та таурином і після цього екскретується з жовчю. Кліренс першого проходження через печінку становить до 60 %.

Залежно від добової дози і основного порушення або стану печінки більш гідрофільна урсодезоксихолева кислота кумулюється в жовчі. Водночас спостерігається відносне зменшення інших більш ліпофільних жовчних кислот.

Під впливом кишкових бактерій відбувається часткова деградація до 7-кетолітохолевої та літохолевої кислот. Літохолева кислота є гепатотоксичною і спричинює ушкодження паренхіми печінки у ряду видів тварин. У людини поглинається лише незначна її кількість, яка у печінці сульфатується і таким чином детоксикується, перш ніж бути виведеною з жовчю і в кінцевому підсумку – з калом.

Біологічний період напіврозпаду урсодезоксихолевої кислоти становить 3,5-5,8 дня.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів).

Для лікування біліарного рефлюкс-гастриту.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки.

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі у дітей віком від 6 до 18 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу.

Гостре запалення жовчного міхура або жовчних проток.

Непрхідність жовчних проток (закупорка загальної жовчної протоки або протоки міхура).

Часті епізоди печінкових колік.

Рентгеноконтрастні кальцифіковані камені жовчного міхура.

Порушення скоротності жовчного міхура.

Невдалий результат портоентеростомії або відсутність адекватного жовчного відтоку у дітей з атрезією жовчних шляхів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарат не можна застосовувати одночасно з колестираміном, колестиполом або антацидними препаратами, що містять гідроокис алюмінію та/або смектит, оскільки ці препарати зв'язують урсодезоксихолову кислоту в кишечнику і, таким чином перешкоджають її поглинанню та ефективності. Якщо застосування препаратів, що містять одну з речовин, необхідне, їх потрібно приймати щонайменше за 2 години перед або через 2 години після прийому капсул Урсоліву.

Препарат може посилити поглинання циклоспорину з кишечника. У пацієнтів, які лікуються циклоспорином, лікар повинен перевіряти концентрацію цієї речовини в крові і у разі необхідності коригувати дозу циклоспорину.

В окремих випадках препарат може зменшувати поглинання ципрофлоксацину.

У клінічному дослідженні у здорових добровольців спільне застосування урсодезоксихолової кислоти (500 мг/добу) і розувастатину (20 мг/добу) призводило до деякого підвищення концентрації розувастатину у плазмі. Клінічна значущість даної взаємодії, а також значимість щодо інших статинів невідома.

Доведено, що урсодезоксихолева кислота зменшує пікову плазмову концентрацію і площу під кривою «концентрація-час» антагоніста кальцію нітрендипіну у здорових добровольців.

Рекомендується ретельне спостереження за результатом спільного застосування ніфедипіну і урсодезоксихолової кислоти. Може бути потрібне підвищення дози ніфедипіну.

Крім того, повідомлялося про ослаблення терапевтичної дії дапсону.

Ці відомості, а також дані, отримані *in vitro*, дають змогу припустити, що урсодезоксихолева кислота потенційно може викликати індукцію ферментів цитохрому P450 3A. Але в добре спланованому дослідженні взаємодії з будесонідом, що є доведеним субстратом цитохрому P450 3A, подібного ефекту не спостерігалось.

Естрогенні гормони, а також препарати для зменшення концентрації холестерину в крові можуть підсилювати секрецію холестерину печінкою і, таким чином, сприяти каменеутворенню в жовчному міхурі, що є протилежним ефектом для урсодезоксихолової кислоти, використовуваної для їх розчинення.

Особливості застосування.

Прийом препарату Урсолів 250 мг у капсулах повинен здійснюватися під наглядом лікаря.

Протягом перших 3 місяців лікування функціональні показники роботи печінки (АСТ, АЛТ і

ГГТ) слід контролювати кожні 4 тижні, а в подальшому – 1 раз на 3 місяці. Це дає змогу визначити наявність або відсутність відповіді на лікування у пацієнтів з ПБЦ, а також своєчасно виявити потенційні порушення функції печінки, особливо у пацієнтів з ПБЦ на пізніх стадіях.

Застосування для розчинення холестеринових жовчних каменів

Для того, щоб оцінити прогрес у лікуванні, а також для своєчасного виявлення будь-яких ознак кальцифікації каменів залежно від розміру каменів, слід проводити візуалізацію жовчного міхура (пероральна холецистографія) з оглядом затемнень у положенні пацієнта стоячи і лежачи на спині (під ультразвуковим контролем) через 6-10 місяців після початку лікування.

Урсолів 250 мг у капсулах не слід застосовувати, якщо жовчний міхур неможливо візуалізувати на рентгенівських знімках або в разі кальцифікації каменів, порушенні скоротливості жовчного міхура або частих печінкових коликах.

Жінки, які приймають Урсолів 250 мг у капсулах для розчинення жовчних каменів, повинні використовувати ефективний негормональний метод контрацепції, оскільки гормональні контрацептиви можуть підвищувати утворення каменів у жовчному міхурі.

Лікування пацієнтів із ПБЦ на пізній стадії

Дуже рідко повідомлялося про декомпенсацію цирозу печінки, яка частково може регресувати після припинення терапії.

У пацієнтів із ПБЦ дуже рідко можливе посилення симптомів на початку лікування, наприклад може посилюватися свербіж. У таких випадках дозу препарату потрібно знизити до однієї капсули на добу, потім дозу слід поступово підвищувати, як описано у розділі «Спосіб застосування та дози».

При появі діареї слід зменшити дозування; якщо діарея не припиняється, слід припинити лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження у тварин не показали впливу урсодезоксихолевої кислоти на фертильність. Дані про вплив на фертильність у людини відсутні.

Дані щодо застосування урсодезоксихолевої кислоти вагітним жінкам недостатні. Результати досліджень на тваринах свідчать про наявність репродуктивної токсичності на ранніх стадіях вагітності. Препарат не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків нагальної потреби. Жінки репродуктивного віку можуть приймати препарат лише за умови, якщо вони використовують надійні засоби контрацепції.

Рекомендується використовувати негормональні протизаплідні засоби або пероральні контрацептиви з низьким вмістом естрогенів. Пацієнткам, які отримують Урсолів 250 мг у капсулах для розчинення каменів у жовчному міхурі, слід використовувати ефективні негормональні засоби контрацепції, оскільки гормональні пероральні контрацептиви можуть посилювати каменеутворення у жовчному міхурі. До початку лікування слід виключити можливість вагітності.

За даними декількох зафіксованих випадків застосування препарату жінкам, які годують груддю, вміст урсодезоксихолевої кислоти в молоці був дуже низький, тому не слід очікувати розвитку будь-яких небажаних явищ у дітей, які отримують таке молоко.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Впливу на швидкість керувати автотранспортом або іншими механізмами не спостерігалось.

Спосіб застосування та дози.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів

Приблизно 10 мг урсодезоксихолевої кислоти/кг маси тіла (див. таблицю 1)

Таблиця 1

Маса тіла (кг)	Кількість капсул
до 60	2
61-80	3
81-100	4
понад 100	5

Капсули потрібно ковтати цілими, запиваючи водою, 1 раз на добу, увечері перед сном.

Капсули потрібно приймати регулярно.

Необхідний для розчинення жовчних каменів час зазвичай становить 6-24 місяці. Якщо зменшення розмірів жовчних каменів не спостерігається після 12 місяців прийому, продовжувати терапію не слід.

Успіх лікування потрібно перевіряти кожні 6 місяців за допомогою ультразвукового або рентгенівського дослідження. Додатковими дослідженнями потрібно перевіряти, чи з часом не відбулася кальцифікація каменів. Якщо це трапилося, лікування слід припинити.

Для лікування біліарного рефлюкс-гастриту

1 капсула Урсоліву 250 мг 1 раз на добу з деякою кількістю рідини увечері перед сном.

Зазвичай для лікування гастриту з рефлюксом жовчі капсули приймають протягом 10-14 днів. Тривалість застосування залежить від стану хворого. Лікар повинен приймати рішення про тривалість лікування у кожному випадку індивідуально.

Для симптоматичного лікування ПБЦ

Добова доза залежить від маси тіла та варіює від 3 до 7 капсул (14 ± 2 мг урсодезоксихолевої

кислоти/кг маси тіла).

У перші 3 місяці лікування препарат потрібно приймати, розподіливши добову дозу на 3 прийоми. При покращенні показників функції печінки добову дозу можна приймати 1 раз на добу, увечері.

Таблиця 2

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг маси тіла)	Капсули			у подальшому вечір (1 раз на добу)
		перші 3 місяці	ранок	день	вечір
47-62	12-16	1		1	3
63-78	13-16	1		1	4
79-93	13-16	1		2	5
94-109	14-16	2		2	6
понад 110		2		2	7

Капсули потрібно ковтати цілими, запиваючи рідиною. Необхідно додержуватись регулярності прийому.

Застосування препарату при первинному біліарному цирозі може бути необмеженим у часі.

У пацієнтів із первинним біліарним цирозом рідко на початку лікування можливе погіршення клінічних симптомів, наприклад може посилитися свербіж. У такому разі терапію слід продовжувати, приймаючи 1 капсулу препарату на добу, після чого поступово підвищувати дозу (збільшуючи щотижня добову дозу на 1 капсулу) до досягнення призначеного режиму дозування.

Застосування дітям

Для дітей з муковісцидозом віком від 6 до 18 років дозування становить 20 мг/кг/добу і розподіляється на 2-3 прийоми, з подальшим збільшенням дози до 30 мг/кг/добу у разі потреби.

Таблиця 3

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг)	Урсолів, капсули, по 250 мг		
		Ранок	День	Вечір
20-29	17-25	1	--	1
30-39	19-25	1	1	1
40-49	20-25	1	1	2
50-59	21-25	1	2	2
60-69	22-25	2	2	2
70-79	22-25	2	2	3
80-89	22-25	2	3	3
90-99	23-25	3	3	3
100-109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

Діти.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів, лікування біліарного рефлюкс-гастриту та симптоматичного лікування ПБЦ:

Немає принципових вікових обмежень для застосування Урсоліву дітям, але капсули не застосовують дітям з масою тіла менше 47 кг та/або якщо дитина має труднощі з ковтанням.

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі:

Застосовувати дітям віком від 6 до 18 років.

Передозування.

У випадках передозування можлива діарея. Інші симптоми передозування малоймовірні, оскільки поглинання урсодезоксихолевої кислоти зменшується при збільшенні дози, тому більшість її кількості екскретується з фекаліями.

У разі появи діареї дозу потрібно зменшити, а якщо діарея постійна, терапію потрібно припинити.

У специфічних заходах потреби немає. Наслідки діареї необхідно лікувати симптоматично, з відновленням балансу рідини і електролітів.

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів

Тривала терапія високими дозами урсодезоксихолевої кислоти (28-30 мг/кг/добу) у пацієнтів із первинним склерозуючим холангітом (застосування за незареєстрованим показанням) була пов'язана з більш високою частотою серйозних небажаних явищ.

Побічні реакції.

Оцінка частоти побічних реакцій базується на таких даних:

Дуже часто: $\geq 1/10$.

Часто: $\geq 1/100$ і $< 1/10$.

Нечасто: $\geq 1/1000$ і $< 1/100$.

Рідко: $\geq 1/10000$ і $< 1/1000$.

Дуже рідко: $< 1/10000$, включаючи окремі випадки.

З боку шлунково-кишкового тракту

У клінічних дослідженнях були частими повідомлення про пастоподібні випорожнення або діарею протягом лікування урсодезоксихолевою кислотою.

Дуже рідко при лікуванні первинного жовчного цирозу відзначався сильний абдомінальний

біль з локалізацією у правому підребер'ї.

З боку печінки та жовчного міхура

Дуже рідко при лікуванні урсодезоксихолевою кислотою можлива кальцифікація жовчних каменів.

Упродовж терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу дуже рідко спостерігається декомпенсація цирозу печінки, яка частково регресувала після припинення лікування.

Реакції підвищеної чутливості

Дуже рідко можливі алергічні реакції, включаючи висипання, кропив'янку.

Термін придатності. 3 роки.

Препарат не можна застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 5 або по 10 блістерів у картонній коробці

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Мега Лайфсайенсіз Паблік Компані Лімітед/

Mega Lifesciences Public Company Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Завод 2 515/1 Moo 4, Soi 8, Бенгпу Індастріел Істейт, Паттана 3 Роуд, Фраекса, Муїнг, 10280 Самутпракарн Таїланд/Plant 2 515/1 Moo 4, Soi 8, Bangpoo Industrial Estate, Pattana 3 Road, Phraeksa, Mueang, 10280 Samutprakarn Thailand.